

オクタカルシウムフォスフェート・コラーゲン複合体（OCP/Col）による垂直的骨造成

著者	柳沢 俊樹
号	65
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	工博第89号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00131189

氏名	柳沢 俊樹
学 位 の 種 類	博 士 (医工学)
学 位 記 番 号	医工博 第89号
学位授与年月日	令和2年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研 究 科、専 攻	東北大学大学院医工学研究科 (博士課程) 医工学専攻
学位論文題目	オクタカルシウムフォスフェート・コラーゲン複合体 (OCP/Col) による垂直的骨造成
論 文 審 査 委 員	(主査) 東北大学 教授 鎌倉 慎治 東北大学 教授 成島 尚之 東北大学 教授 山本 雅哉

論 文 内 容 の 要 旨

第1章: 歯科口腔外科の分野において、重度歯周病による歯槽骨の吸収等より、歯槽骨に垂直に骨を造成(垂直的骨造成)する必要があるが、既存の人工骨では有効な骨造成は達成されていない。東北大発のオクタカルシウムフォスフェート・コラーゲン(以下 OCP/Col)は優れた骨再生能と生体吸収性を有し、骨欠損を対象として既に製品化されているが、開発当初の OCP/Col を単独で用いた場合においても、有効な垂直的骨造成は実現できていなかった。このため、第2章と第3章において、異なるアプローチから垂直的骨造成を促進するための検討を行なった。

第2章: 外力を緩和するためにポリ乳酸(PLA)ケージで OCP/Col で被覆し、さらに骨再生能を促進するためにシグナル分子である TPTD (teriparatide) を滴下した試料を準備した。そして、それらをラット頭蓋冠上の骨膜下に埋入し、垂直的骨造成が可能かどうかを検討した。PLA ケージの被覆によって、OCP/Col の形状は維持されるとともに、OCP/Col 内への線維組織の侵入を阻害した。また、TPTD を滴下したことにより、骨再生能が向上した。新生骨は、OCP/Col と骨形成細胞との相互作用により、既存骨表面あるいは PLA ケージに沿って形成され、結果的に有効な垂直的骨造成を達成することができた。

第3章: OCP/Col に PLA を併用する場合、PLA が体内に長期間滞留するため、摘出する必要がある。そこで、第3章では、この課題を解決するため、OCP/Col 作製時の予備凍結条件や試料密度を変更することで、OCP/Col 単独で垂直的骨造成が可能かどうかを、ラット頭蓋冠上の骨膜下に埋入し検討した。予備凍結を窒素冷却で行うことで、多核巨細胞による吸収を抑制し、骨形成に必要な足場が確保でき、形状が保持された。そして、OCP/Col 濃度を増加させることにより、さらに形状が安定し、新生骨形成量も増加し、OCP/Col 単独による垂直的骨造成の可能性が示唆された。窒素冷却は、将来、細胞移植やシグナル分子を用いることなく、垂直的骨造成を確立する技術となる可能性がある。

第4章: 総括として、OCP/Col と PLA 及び TPTD を併用すること、OCP/Col 単独で垂直的骨造成の確立の可能性を示唆することができた。

論文審査結果の要旨及びその担当者

論文提出者氏名	柳沢 俊樹
論文題目	オクタカルシウムフォスフェート・コラーゲン複合体(OCP/Col)による垂直的骨造成
論文審査担当者	(主査) 教授 鎌倉 慎治 教授 成島 尚之 教授 山本 雅哉
<p style="text-align: center;">論文審査結果の要旨</p> <p>様々な骨欠損に対する治療法の開発は歯科・口腔外科などの多くの領域で重要な課題であり、オクタカルシウムフォスフェート・コラーゲン複合体(OCP/Col)は、骨欠損に対する標準治療である「自家骨移植」に迫る骨再生能を有する生体材料として最近上市された。しかし、自家骨移植や生体材料を用いても、再現性のある垂直的骨造成は実現できていない。本研究の目的は OCP/Col を基盤材料として用いることで、垂直的骨造成の実現を目指したもので、全編 4 章よりなる。</p> <p>第 1 章は序論であり、本研究の背景について概説し、研究目的及び構成を述べている。</p> <p>第 2 章では、OCP/Col への外力緩和を目的として生分解吸収性材料であるポリ乳酸(PLA)ケージで被覆し、さらに OCP/Col との併用で骨再生能の増強が報告されている副甲状腺ホルモンの生理活性部分であるテリパラチド(TPTD)を滴下したものを試料としてラット頭蓋冠上の骨膜下に埋入し、垂直的骨造成の可能性について検討している。そして、それらの組織定量的結果などから、OCP/Col の形状は維持されるとともに、既存骨表面からの新生骨の形成が促進されることを明らかにし、OCP/Col を PLA ケージで被覆し、さらに TPTD を滴下することによって、有効な垂直的骨造成が達成されることを示唆した。</p> <p>第 3 章では、さらに、被覆材料の追加摘出を不要とし、シグナル分子を加えない OCP/Col 単独での垂直的骨造成の可能性を目指している。そして、OCP/Col 作製時の予備凍結に際して、液体窒素を適用することや、より高密度の OCP/Col 試料を作成するなど、製造条件を変更し、それらの試料をラット頭蓋冠上の骨膜下に埋入し、OCP/Col 単独による垂直的骨造成の可能性について検討している。それらの放射線学的・組織学的形態計測結果より、予備凍結に液体窒素を適用した、より高密度の OCP/Col 試料では、多核巨細胞による試料の吸収が抑制され、骨形成に必要な足場を確保することで、形状が安定して保持されることで、新生骨形成量も増加し、OCP/Col 単独による垂直的骨造成の可能性が示唆された。</p> <p>第 4 章は本研究の総括である。</p> <p>以上要するに本論文は、OCP/Col を用いた垂直的骨造成法において、生体材料を用いた外力緩和やシグナル分子の添加の有用性及び、OCP/Col 製造法を改良することで、それら単独での垂直的骨造成の可能性を示唆したものであり、医工学及び再生医学の発展に寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(医工学)の学位論文として合格と認める。</p>	